

Enantioselektive Palladium-katalysierte decarboxylierende allylische Alkylierungen**

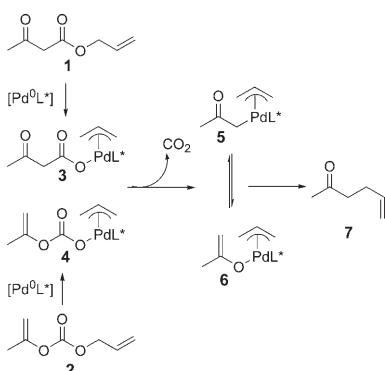
Shu-Li You* und Li-Xin Dai

Stichwörter:

Allylische Alkylierungen · Asymmetrische Katalyse · Enole · Ketone · Palladium

Die Palladium-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung (AAA) ist eine der wirksamsten Methoden zum Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen an Stereozentren.^[1] Während mit weichen Nucleophilen ein hoher Grad an Enantioselektivität erzielt werden kann, galten „harte“ Ketonenolate – bei denen es sich um nicht-stabilisierte Enolate handelt – bislang als ungeeignete Substrate, die nur niedrige Enantioselektivitäten ermöglichen. Angenommen wird, dass sie das Palladiumzentrum anstatt die π -Allylgruppe angreifen. Jüngste Studien zur Palladium-katalysierten decarboxylierenden AAA (Tsuji-Protokoll) haben nun etliche neue Nucleophile für diese Reaktion erschlossen, insbesondere Ketonenolate.

Es gibt zwei Hauptsubstratklassen für die Palladium-katalysierte decarboxylierende AAA (Schema 1). In Gegenwart von Palladium(0) reagiert das allylische β -Ketocarboxylat **1** durch oxidative Addition bereitwillig zum metallgebundenen β -Ketocarboxylat **3**, das anschließend decarboxyliert kann (Carroll-Umlagerung). Im zweiten Fall reagiert das Vinylcarbonat **2** ebenfalls durch oxidative Addition zum Palladiumvinylcarbonat **4**, das erneut durch

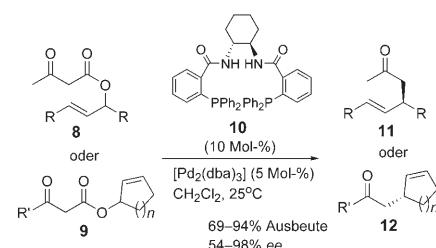


Schema 1. Die beiden Hauptsubstratklassen (1 und 2) für die Palladium-katalysierte decarboxylierende AAA. L^* = chiraler Ligand.

Decarboxylierung das Palladiumenolat liefert. Das Produkt der allylischen Alkylierung, **7**, wird durch reduktive Eliminierung oder nucleophilen Angriff des Enolats am π -Allyl-Liganden erhalten.

Tsuji und Mitarbeiter hatten bereits 1980 bei Versuchen zur intramolekularen allylischen Alkylierung eine Palladium-katalysierte decarboxylierende Allylierung beobachtet.^[2] Seitdem wurde eine Vielzahl von Substraten gefunden, einschließlich β -Nitro-, Cyan- und Trifluormethylketoacetaten.^[2c–e] Dagegen waren asymmetrische Varianten dieser Reaktion bis vor kurzem nur wenig erforscht.

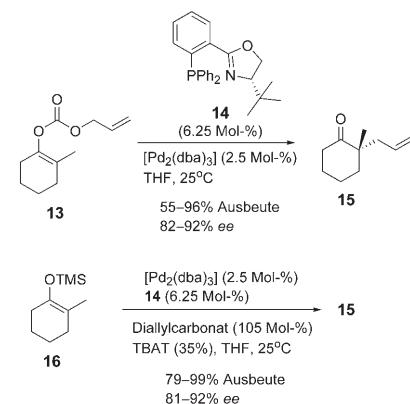
Tunge und Burger berichteten kürzlich über asymmetrische Palladium-katalysierte decarboxylierende allylische Alkylierungen mit dem Trost-Liganden **10** (Schema 2).^[3] Unter optimierten Bedingungen konnten mehrere α -unsubstituierte β -Ketoester **8** und **9** durch decarboxylierende AAA in Ausbeuten von 69 bis 94 % und mit Enantioselektivitäten von 54 bis 98 % ee um-



Schema 2. Decarboxylierung von α -unsubstituierten β -Ketoestern. dba = Dibenzylidenaceton.

gesetzt werden. Bei den cyclischen Substraten wurde gefunden, dass größere Ringe zu höheren Enantioselektivitäten führen.

Stoltz und Behenna fanden, dass die Decarboxylierung des Allylenolcarbonats **13** ein Keton mit einem quartären Stereozentrum in α -Position ergibt (Schema 3).^[4] Es wurden mehrere Liganden getestet, wobei der *tert*-Butylphox-Ligand **14** die höchsten Enantioselektivitäten lieferte. Mehrere von Cyclohexanon abgeleitete Allylcarbonate



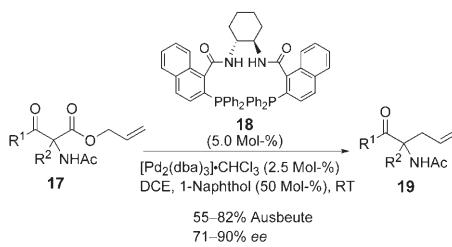
Schema 3. Decarboxylierung von Allylenolcarbonaten unter Verwendung des Liganden **14**. TMS = Trimethylsilyl, TBAT = $Bu_4NPh_3SiF_2$.

[*] Prof. Dr. S.-L. You, Prof. L.-X. Dai
State Key Laboratory of Organometallic Chemistry
Shanghai Institute of Organic Chemistry
Chinese Academy of Sciences
354 Fenglin Lu
Shanghai 200032 (VR China)
Fax: (+86) 21-5492-5087
E-Mail: slyou@mail.sioc.ac.cn

[**] Wir danken der Chinesischen Akademie der Wissenschaften für großzügige finanzielle Unterstützung.

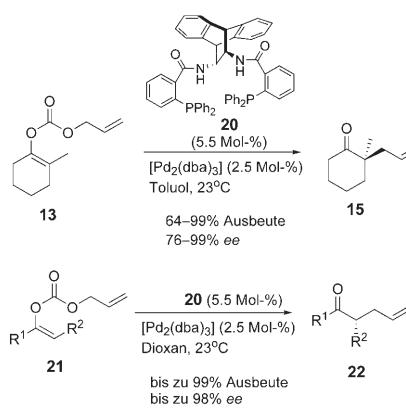
konnten durch Decarboxylierung in hohen Ausbeuten (55–96 %) und mit guten Enantioselektivitäten (79–92 % *ee*) zu den Produkten umgesetzt werden. Umsetzungen des Trimethylsilylenol-ethers **16** mit Diallylcarbonaten in Gegenwart des Palladiumkatalysators **14** und substöchiometrischen Mengen an $\text{Bu}_4\text{NPh}_3\text{SiF}_2$ (TBAT) führten ebenfalls glatt zu den quartären Cycloalkanonen.

Murakami und Mitarbeiter berichteten, dass die Palladium-katalysierte asymmetrische Decarboxylierung von allylischen α -Acetamido- β -ketocarboxylaten **17** in Gegenwart des Trost-Liganden **18** optisch aktive γ,δ -ungesättigte α -Aminoketone **19** mit bis zu 90 % *ee* liefert (Schema 4).^[5] Die Enantioselektivitäten ließen sich durch Einsatz von Phenolderivaten als Additive steigern.



Schema 4. Decarboxylierung von allylischen α -Acetamido- β -ketocarboxylaten. DCE = 1,1-Dichlorethen.

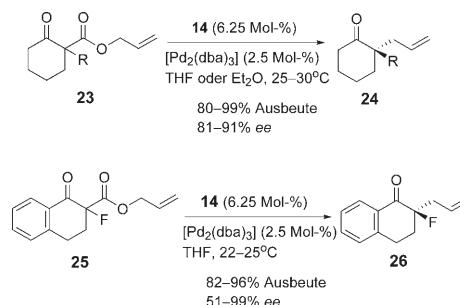
Trost und Xu suchten nach einer Methode, um die Enolat-Alkylierung unter neutralen Bedingungen und bei niedrigen Enolatkonzentrationen ausführen zu können und studierten hierfür die Palladium-katalysierte Decarboxylierung von Allylenolcarbonaten (Schema 5).^[6] Unter optimierten Bedingungen gelang es mit dem chiralen Liganden **20**, verschiedene cyclische Substrate wie **13** umzusetzen. Allgemein wurden die monoalkylierten Ketone in guten Ausbeuten (64–99 %) und mit hohen Enantioselektivitäten (76–99 % *ee*) erhalten. Das Enolcarbonat von 1-Tetralon, einem sehr häufig verwendeten Substrat zur Synthese von Ketonen mit tertärem Kohlenstoffzentrum, erwies sich als problematisch, da zum einen eine Racemisierung und zum anderen eine Dialkylierung eintreten kann. Nach Austausch des ursprünglichen Lösungsmittels Toluol durch Dioxan ließen sich jedoch hohe Ausbeuten



Schema 5. Decarboxylierung von Allylenolcarbonaten unter Verwendung des Liganden **20**.

und Enantioselektivitäten erzielen. Im weiteren Verlauf dieser Studien erweiterten Trost und Xu den Substratbereich auf acyclische Carbonate **21**.^[7] Dabei wurde eine Reihe von acyclischen Ketonen **22** mit tertärem Kohlenstoffzentrum mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten.

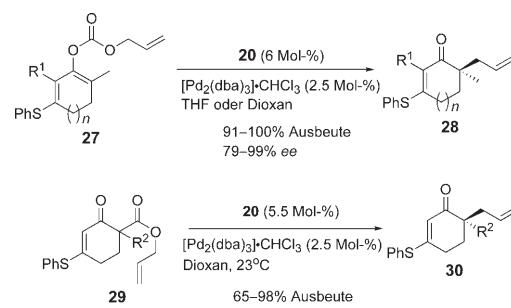
Stoltz und Mitarbeiter beschrieben eine katalytische enantiokonvergente Synthese von cyclischen Ketonen mit quartärem Stereozentrum ausgehend von racemischen β -Ketocarboxylaten **23**.^[8] Mit dem Liganden **14** wurden mehrere cyclische α -substituierte 2-Carboxy-allylketone **23** unter Decarboxylierung in guten Ausbeuten (80–99 %) und mit hohen Enantioselektivitäten (81–91 % *ee*) zu den Ketonen **24** umgesetzt (Schema 6). Nakamura et al. verwendeten ein ähnliches katalytisches System zur Decarboxylierung des α -Fluor-2-carboxyallylketons **25**.^[9] Allgemein werden mit dieser Methode cyclische Ketone mit hohen Enantioselektivitäten erhalten (> 85 % *ee*), während acycli-



Schema 6. Decarboxylierung von allylischen β -Ketocarboxylaten.

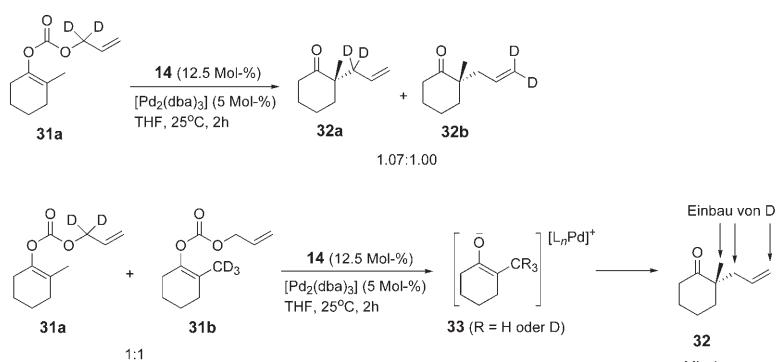
sche Ketone mit deutlich niedrigeren Enantioselektivitäten entstehen (51–55 % *ee*). Auch Stoltz und Mitarbeiter setzten unter anderem ein α -Fluor-2-carboxyallylcyclohexanon als Substrat ein;^[8] das Produkt wurde in 80 % Ausbeute und mit 91 % *ee* erhalten.

Trost et al. entwickelten eine effiziente Synthese von vinylischen Thioestern **28** und **30** durch Decarboxylierung von Enolcarbonaten und β -Ketocarboxylaten (Schema 7).^[10] Die erhaltenen Produkte dienen als Vorstufen für γ,γ -disubstituierte Cycloalkenone.



Schema 7. Decarboxylierung von vinylischen Thioestern.

Die erfolgreiche Anwendung dieser Palladium-katalysierten decarboxylierenden AAA in der Synthese zog ausführliche Untersuchungen des Reaktionsmechanismus nach sich. Da β -Ketocarboxylate mit quartären Stereozentren (wie **23**, **25** und **29**) bereitwillig decarboxylierende Allylierungen eingehen, kann angenommen werden, dass die Decarboxylierung der C-C-Verknüpfung vorausgeht und dass Ketonenolate als echte Intermediate auftreten. In einer interessanten mechanistischen Studie wurden deuteriummarkierte Substrate eingesetzt (Schema 8),^[8] und aus den Ergebnissen wurde geschlossen, dass während der Reaktion Ketonenolate in Lösung vorliegen. Das zweifach deuterierte Carbonat **31a** wurde Bedingungen der decarboxylierenden Allylierung ausgesetzt. Es entstand ein Gemisch zweier Produkte, bei denen die Deuteriummarkierung nahezu gleichmäßig an den beiden Enden der Allyleinheit verteilt war. In einem Überkreuzexperiment wurden äquimolare Anteile der



Schema 8. Mechanistische Untersuchung mit deuteriummarkierten Enolcarbonaten **31a** und **b**.

Carbonate **31a** und **31b** den gleichen Reaktionsbedingungen ausgesetzt. Eine NMR-spektroskopische Analyse des Produkts zeigte wie erwartet einen Deuteriumaustausch zwischen den Enden der Allyleinheit. Ferner ließ eine massenspektrometrische Analyse erkennen, dass alle sechs möglichen Produkte gebildet wurden, einschließlich der Produkte der Überkreuzreaktionen. Aus den Ergebnissen wurde der Schluss gezogen, dass unter den geltenden Reaktionsbedingungen ein achirales Ketonenolat **33** für einen gewissen Zeitraum in Lösung existieren muss.

Durch Palladium-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung gelingt es, verhältnismäßig harte Nucleophile wie Ketonenolate zu alkylieren, wenn man die Allylgruppe und das Nucleophil

über eine Molekülkette direkt miteinander verknüpft. Mit geeigneten chiralen Liganden verläuft die Reaktion in hohen Ausbeuten und mit exzellenter Selektivität. Die Anwendung von neutralen Reaktionsbedingungen und die Möglichkeit, Produkte zu erhalten, die durch die klassische allylische Tsuji-Trost-Alkylierung nicht zugänglich sind, machen den hier beschriebenen Reaktionstyp zu einer wertvollen Methode in der organischen Synthese.^[11]

Online veröffentlicht am 21. Juli 2006

- [1] Übersichtsartikel: a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695–705; c) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–

2943; d) J. A. Tunge, E. C. Burger, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1715–1726.

- [2] a) I. Shimizu, T. Yamada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199–3202; b) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1793–1796; c) J. Tsuji, T. Yamada, I. Minami, M. Yuhara, M. Nissar, I. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2988–2995; d) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140–145; e) I. Shimizu, H. Ishii, A. Tasaka, *Chem. Lett.* **1989**, 1127–1128.
- [3] E. C. Burger, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4113–4115.
- [4] D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044–15045.
- [5] R. Kuwano, N. Ishida, M. Murakami, *Chem. Commun.* **2005**, 3951–3952.
- [6] B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846–2847.
- [7] B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17180–17181.
- [8] J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7084–7087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924–6927.
- [9] M. Nakamura, A. Hajra, K. Endo, E. Nakamura, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7414–7417; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7248–7251.
- [10] B. M. Trost, R. N. Bream, J. Xu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3181–3184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3109–3112.
- [11] Nach Einreichen des Manuskripts berichteten Stoltz und McFadden über die Totalsynthese von (+)-Dichroanon, bei der eine Pd-katalysierte decarboxylierende AAA als Schlüsselschritt zum Aufbau eines chiralen quartären Stereozentrums zum Einsatz kam: R. M. McFadden, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7738–7739.